

## Miejsce leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych — okiem hipertensjologa i kardiologa

Position of the combined fix-dosed drugs in arterial hypertension and its cardiovascular complications — hypertensiologist' versus cardiologist' view

### UCZESTNICY DYSKUSJI:



**Krzysztof J. Filipiak**

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu  
Medycznego



**Andrzej Tykarski**

Katedra i Klinika Hipertensjologii,  
Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Prof. Krzysztof J. Filipiak (KJF):** Drogi Andrzej, przyjaźnimy się od dawna i dobrze znam Twoje poglądy dotyczące stosowania złożonych leków hipotensyjnych. Ale jak obecnie, na progu 2013 roku, hipertensjolog odpowiada na pytanie o korzyści wynikające ze stosowania złożonych leków hipotensyjnych?

**Prof. Andrzej Tykarski (AT):** Przede wszystkim leki złożone wykazują wszystkie korzyści słusznie przypisywane terapii skojarzonej w nadciśnieniu tętniczym, a więc dają większą szansę na uzyskanie odpowiedzi hipotensyjnej w tak złożonej patogenezy choroby, jak nadciśnienie tętnicze, ze względu na różne mechanizmy działania leków, większą siłę działania hipotensyjnego spowodowaną działaniem synergistycznym (np. zwiększenie spadku ciśnienia tętniczego pod wpływem leku blokującego układ renina–angiotensyna–aldosteron [RAA] przy jednoczesnym zastosowaniu leku moczopędnego), możliwość wykorzystania sprzyjających interakcji lekowych (np. odwracanie przez lek blokujący

układ RAA niekorzystnych efektów elektrolitowych związanych ze stosowaniem diuretyków tiazydowych czy przeciwny wpływ na hemodynamikę naczyń okołokapilarnych leków blokujący układ RAA i dihydropirydynowych antagonistów wapnia, co zapobiega obrzękom kostek związanych ze stosowaniem leków z tej ostatniej grupy). Terapia skojarzona i leki złożone oznaczają też efektywniejszą regresję lub spowolnienie rozwoju zmian narządowych przy tym samym efekcie hipotensyjnym, a także ograniczenie działań niepożądanych leków, co wynika ze wspomnianych korzystnych interakcji lekowych — przede wszystkim z mniejszych koniecznych dawek leków niż w monoterapii. Czy kardiolog odpowie podobnie na tak zadane pytanie?

**KJF:** Myślę, że kardiologa jeszcze bardziej przekonuje sama idea leku złożonego. Leki złożone, stosowane obecnie w nadciśnieniu tętniczym, cechuje wiele dodatkowych zalet związanych z samym faktem umieszczenia dwóch substancji obniżających ciśnienie tętnicze w jednej tabletkę. Od dawna wiadomo,

że liczba zalecanych przez lekarza tabletek jest jednym z najistotniejszych czynników wpływających na współpracę pacjenta z lekarzem. Im mniej tabletek, tym lepszy tak zwany *compliance*, czyli przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta. W konsekwencji leki złożone wykazują większą niż terapia skojarzona lekami w osobnych tabletkach skuteczność w terapii hipotensyjnej, ponieważ po prostu są rzetelniej przyjmowane przez pacjenta. Kardiolog, widząc taki lek, myślą wybiega już w przyszłość, czekając na złożone leki hipotensyjne, które oprócz substancji obniżających ciśnienie tętnicze będą też zawierały: kwas acetylosalicylowy, statynę, być może beta-adrenolityk dla określonych grup pacjentów. Stosowanie złożonych leków hipotensyjnych jest więc dla mnie tylko pierwszym krokiem wchodzenia w nadchodzącą erę *poly-pill* lub *poly-cap* (tabletki wieloskładnikowej lub kapsułki wieloskładnikowej), w której takich dyskusji w ogóle nie będziemy prowadzić, ponieważ tego typu leki będą powszechnie stosowane.

**AT:** Wybiegłeś już mocno w przyszłość. Losy koncepcji *poly-pill*, zawierającej do 5 leków z grup o uznanym działaniu w prewencji sercowo-naczyniowej, nie są jeszcze określone. Z różnych przyczyn osobiście nie jestem entuzjastą tej koncepcji i tym się zapewne różnimy. Wróćmy więc do naszych czasów i wprowadzenia złożonych, nowoczesnych preparatów hipotensyjnych do współczesnej terapii nadciśnienia tętniczego. Pierwszym większym badaniem, w którym wykazano tę prawidłowość, było badanie STRATHE. Przypomnę, że jego celem było porównanie skuteczności hipotensyjnej trzech strategii rozpoczynania terapii nadciśnienia: zwiększania dawki preparatu złożonego I rzutu (perindopril + indapamid), monoterapii sekwencyjnej atenololem z zamianą na losartan w razie nieskuteczności, a w dalszej kolejności — na amlodipinę oraz terapii stopniowanej zwiększaną dawką walsartanu z dodaniem hydrochlorotiazyd. Badaniem objęto 533 pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym o wartości co najmniej 160/95 mm Hg. Dostosowanie dawki i ocenę skuteczności (ciśnienie docelowe: RR < 140/90 mm Hg) przeprowadzano po 3, 6 i 9 miesiącach leczenia. Strategia rozpoczynania terapii od preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidu okazała się istotnie skuteczniejsza od monoterapii sekwen-

cyjnej i terapii stopniowanej. Znamienne wyższy był również odsetek pacjentów leczonych preparatem złożonym z perindoprilu i indapamidu, u których normalizację ciśnienia osiągnięto bez jakichkolwiek działań niepożądanych (56%) w porównaniu z grupą leczoną atenololem (42%) i walsartanem (42%). Po latach te same wnioski uzyskano w kanadyjskim badaniu STITCH, w którym terapia oparta od początku na leku złożonym z blokera układu RAA z diuretykiem tiazydowym okazała się skuteczniejsza niż klasyczne rozpoczynanie leczenia od monoterapii. W badaniu ACCOMPLISH inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE) niezależnie od skojarzenia z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym w preparacie złożonym wykazywał aż 80% skuteczności hipotensyjnej. Szkoda, że diuretykiem tym był hydrochlorotiazyd. Wszystkie wspomniane badania dotyczyły pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań sercowo-naczyniowych, choć w badaniu ACCOMPLISH ponad połowa pacjentów chorowała na cukrzycę.

**KJF:** Wspomniałeś o badaniach STRATHE oraz ACCOMPLISH, które można uznać za wystarczający *evidence-based medicine* (EBM) do rejestracji złożonych preparatów — perindoprilu z indapamidem oraz inhibitora ACE z antagonistą wapnia. Oczywiście, gdy dodam do tej EBM-owskiej układanki wyniki badań HYVET, ASCOT oraz ADVANCE, mogę wyciągnąć wnioski, że zarejestrowane między innymi w Polsce połączenia perindoprilu z indapamidem oraz perindoprilu z amlodipiną są szczególnie dobrze przebadane. Możemy w naszej dyskusji posługiwać się właśnie tymi przykładami w toczącej się debacie „o wyższości Świąt Bożego Narodzenia nad Wielkanocą”, bo tak niektórzy z naszych koleżanek i kolegów nazywają debatę nad wyższością połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia *versus* z diuretykiem.

**AT:** Zapewne mają rację, bo dla różnych grup chorych są potrzebne różne preparaty złożone.

W ostatnich zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2011 przyjęliśmy europejski algorytm strategii prowadzenia terapii hipotensyjnej, istotnie go jednak modyfikując. Rozpoczynanie leczenia nadciśnienia tętniczego od leku złożonego jest jak najbardziej uzasadnione u każdego pacjenta z wartościami ciśnienia ponad 160 mm Hg, a więc z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia. Przy czym

w opinii ekspertów polskich w tym względzie nie ma szczególnego znaczenia, jaki jest stopień ryzyka sercowo-naczyniowego u danego pacjenta. Istotne jest, że do osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia (obecnie u wszystkich pacjentów < 140/90 mm Hg) należy u tych chorych uzyskać efekt hipotensyjny przekraczający 20/10 mm Hg, co stwarza konieczność zastosowania dwóch leków hipotensyjnych (optymalnie w leku złożonym). Taki właśnie algorytm leczenia hipotensyjnego z powodzeniem wykorzystano we wspomnianych badaniach STRATHE, STITCH i ACCOMPLISH. Moim zdaniem szczególnie wskazane jest wprowadzanie od razu leku złożonego i ewentualnie stopniowe zwiększanie dawki u chorych z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym, ponieważ w takich sytuacjach istnieje duże prawdopodobieństwo, że nadciśnienie będzie kontrolowane za pomocą jednej tabletki. Oczywiście, zastosowanie leku złożonego jest również najlepszym rozwiązaniem w razie intensyfikacji leczenia hipotensyjnego, w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, jeżeli monoterapia wyjściową dawką leku hipotensyjnego pozostaje nieskuteczna. Z kolei taki właśnie algorytm leczenia hipotensyjnego, nie tylko nadciśnienia 1. stopnia, spostrzegamy w badaniach ASCOT (amlodipina + perindopril), HYVET (indapamid + perindopril), PROGRESS (perindopril + indapamid) czy VALUE (walsartan + hydrochlorotiazyd). Można przyjąć, że około 50% pacjentów może być skutecznie leczonych jednym lekiem złożonym w różnych dawkach, a w kolejnych około 30% przypadków może on być istotnym elementem bardziej intensywnej terapii kilkoma lekami.

**KJF:** No właśnie, cały czas wymieniasz przede wszystkim badania kliniczne nad lekiem hamującym układ RAA, stosowanym w połączeniu z amlodipiną lub z indapamidem. Lekarz praktyk zapewne zapyta, dlaczego nie indapamid, a hydrochlorotiazyd jest szeroko stosowany w złożonych połączeniach obecnych na rynku farmaceutycznym. Myślę, że już dziś trzeba jasno powiedzieć, że wynika to raczej z historii rozwoju preparatów złożonych i taniego substratu (hydrochlorotiazidu) do produkcji takich połączeń. Obecnie EBM „stoi” zdecydowanie po stronie indapamidu, a co więcej — w zaleceniach PTNT 2011, o których wspominałeś, jednoznacznie wskazano na leki tiazypodobne, a nie tiazydowe, jako leki

z wyboru w grupie preparatów moczopędnych. Dlatego, moim zdaniem, należy preferować złożone leki hipotensyjne z indapamidem nad tymi z hydrochlorotiazidem. Co do leków złożonych z amlodipiną, to sprawa wydaje się prostsza. W zaleceniach PTNT 2011 ograniczono wskazania do stosowania takich leków, jak werapamil czy diltiazem, a leki dihydropirydynowe, felodipina czy lerkaniidipina, w porównaniu z amlodipiną, są o wiele słabiej przebadane w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych. Co ważne, połączenia amlodipiny z perindoprilem można stosować zarówno w nadciśnieniu tętniczym, jak i w stabilnej chorobie wieńcowej.

**AT:** Myślę, że decyzja o zastosowaniu leku złożonego jest również oparta na kilku innych przesłankach. Zawsze trzeba zadać sobie pytanie, czy dany pacjent odniesie szczególną korzyść w zakresie poprawy dyscypliny w przyjmowaniu zaleconych leków hipotensyjnych? Czy są formalne wskazania, zgodne z wytycznymi PTNT, do zastosowania terapii skojarzonej? Czy istnieją dowody z dużych badań klinicznych na to, że określona terapia skojarzona przyniosła korzyści przy określonym profilu pacjenta z nadciśnieniem tętniczym? I, wreszcie, czy są dostępne leki złożone odpowiadające optymalnej terapii skojarzonej u takiego pacjenta? Z jednej strony są pacjenci młodszy, bardziej zabiegani, co do których podejrzewamy, że w ich przypadku *compliance* będzie potencjalnie niski. To pierwsza grupa docelowa. Z drugiej strony są osoby starsze. Część z nich pilnie przestrzega zaleceń niezależnie od liczby leków; „żyją” swoją chorobą. Innym bardziej skomplikowane zalecenia, duża liczba leków może sprawiać trudność ze względu na niższą sprawność mentalną. To druga grupa pacjentów, którzy mogą skorzystać na lekach złożonych.

**KJF:** O wskazaniach do zastosowania leku złożonego w terapii hipotensyjnej zawartych w zaleceniach towarzystw naukowych już dyskutowaliśmy. Niewątpliwie, największą swobodę zastosowania leków złożonych mamy w przypadku nadciśnienia tętniczego niepowikłanego, ponieważ wiele udanych dużych badań klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej lub leków złożonych dotyczyło pacjentów z nadciśnieniem bez powikłań sercowo-naczyniowych. Wśród nich szczególnie ciekawe jest badanie ASCOT, w którym jako pierwszym badaniu

*head-to-head* różnych terapii skojarzonych wykazano, że połączenie amlodipiny z perindoprilem redukuje śmiertelność sercowo-naczyniową w porównaniu ze skojarzeniem tak zwanych starych leków hipotensyjnych. Redukcja ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych pod wpływem tego połączenia inhibitora ACE i antagonisty wapnia wyniosła 24%. Co więcej, bardzo podobne dane opublikowano w odniesieniu do powtórnej analizy badania EUROPA z perindoprilem. Wiemy, że perindopril był lepszy od placebo, ale po kolejnej analizie wiemy także, że największa redukcja liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w tym badaniu dotyczyła chorych, którzy wylosowali perindopril, a oprócz tego byli leczeni amlodipiną. Trochę gorzej „wypadali” chorzy leczeni perindoprilem bez amlodipiny, jeszcze gorzej ci z grupy przyjmującej placebo, ale otrzymujący amlodipinę, a najgorzej — chorzy z grupy przyjmującej placebo (bez perindoprilu) i bez amlodipiny. Zatem pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem mają szczególne wskazania do przyjmowania takiego połączenia lekowego.

**AT:** Wróćmy jednak do chorych z nadciśnieniem tętniczym. W stosunku do pacjentów z nadciśnieniem powikłanym najczęściej przesłankę do zastosowania leków złożonych mamy w przypadku przebytego udaru mózgu lub towarzyszącej cukrzycy. W przypadku prewencji wtórnej udaru mózgu w najistotniejszych, udanych pod względem metodyki, badaniach (PROGRESS, MOSES) testowano leczenie rozpoczynane od leku blokującego układ RAA z możliwością dodania diuretyku tiazydowego lub tiazydopodobnego. Szczególnie atrakcyjnym argumentem jest subanaliza badania PROGRESS, która dowiodła, że największa redukcja ryzyka powtórnego udaru mózgu dotyczyła pacjentów leczonych skojarzeniem perindoprilu z indapamidem, a nie za pomocą monoterapii. Jeszcze silniejsze podstawy do włączenia w I rzucie w terapii hipotensyjnej leku złożonego dotyczą pacjentów z towarzyszącą cukrzycą. W klasycznym już badaniu ADVANCE zakładano obligatoryjne włączenie leku złożonego perindopril–indapamid w zwiększanych dawkach w grupie leczenia aktywnego, a strategia ta zakończyła się zmniejszeniem śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej odpowiednio o 14% i 18%. Mniej oczywiste jest szybkie zastosowanie leków

złożonych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami kardiologicznymi (choroba niedokrwienności serca, niewydolność serca). W takich przypadkach preferowana terapia skojarzona to inhibitor ACE z beta-adrenolitykiem, a takimi lekami złożonymi nie dysponujemy. Oczywiście, w przypadku pacjentów wymagających bardziej intensywnej terapii 3–4 lekami hipotensyjnymi korzystam z leków złożonych i tu jest możliwych kilka konfiguracji, na przykład beta-adrenolityk i lek złożony inhibitor ACE + antagonistę wapnia lub inhibitor ACE i lek złożony beta-adrenolityk + antagonistę wapnia w przypadku towarzyszącej choroby niedokrwiennej serca, a w przypadku towarzyszącej niewydolności serca — beta-adrenolityk i lek złożony inhibitor ACE + diuretyk.

**KJF:** Andrzeju, wiemy już zatem, jakie połączenia preferować i u kogo. Znakomita większość złożonych preparatów hipotensyjnych zawiera lek blokujący układ RAA. Jaki jednak lek blokujący układ RAA preferować w preparacie złożonym?

**AT:** Twoje pytanie wpisuje się w toczącą się od 8 lat dyskusję na temat ryzyka stosowania sartanów. Pojawiały się sugestie poparte metaanalizami, że antagoniści receptora AT<sub>1</sub> angiotensyny II zwiększają ryzyko zawału serca; niedawno przewinęła się dyskusja, czy stosowanie leków z tej grupy wiąże się z ryzykiem rozwoju nowotworu. Po badaniu ONTARGET pierwsza kwestia ucichła, choć nawet w tym badaniu wykazano tendencję do większego ryzyka zawału serca podczas stosowania sartanu w porównaniu z wpływem inhibitora ACE. Tym niemniej powtarzające się obserwacje o mniejszej efektywności sartanów niż inhibitorów ACE w redukcji ryzyka zawału serca i logiczna możliwość wyjaśnienia tego fenomenu dodatkowym kardioprotekcyjnym wpływem zwiększonego stężenia bradykininy pod wpływem inhibitora ACE sprawiają, że w wytycznych towarzystw kardiologicznych i hipertensjologicznych ta właśnie grupa leków jest preferowana u tak zwanych pacjentów kardiologicznych. Wydaje się uzasadnionym przeniesienie tych preferencji na preparaty złożone z lekami blokującymi układ RAA.

**KJF:** Zapewne zgodzisz się z takim uogólnieniem, że hipertensjologowie spoglądają relatywnie życzliwiej na sartany w stosunku do złej prasy, która je otacza. Kardiologowie szczególnym sentymentem darzą inhi-

bitory ACE, do sartanów podchodząc mniej ufnie. Hipertensjodrzy natomiast, doceniając skuteczność hipotensyjną sartanów i rzadkie działania niepożądane, stawiają je na równi z inhibitorami ACE. Oczywiście, dotyczy to tylko pacjentów z nadciśnieniem niepowikłanym i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. U pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca, niezależnie od jej postaci, lub z niewydolnością serca inhibitory ACE wiodą absolutny prym przed sartanami, co znalazło odzwierciedlenie w zaleceniach PTNT 2011.

**AT:** Tak, zapewne masz rację. Dodałbym, że kardiolog — z uwagi na profil pacjentów, z którymi mają do czynienia — zdecydowanie preferują inhibitory ACE. Przewaga tej grupy leków może jeszcze wzrosnąć po ukazaniu się w *European Heart Journal* nowej metaanalizy van Vark i wsp. dotyczącej wpływu leków blokujących układ RAA na śmiertelność. Subanaliza wpływu inhibitorów ACE i sartanów na redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej wykazała istotne różnice. Stosowanie tych pierwszych leków wiązało się z istotną statystycznie redukcją liczby zgonów o 10%, a zgonów sercowo-naczyniowych — o 12%, natomiast stosowanie sartanów nie wpłynęło istotnie na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową (odpowiednio 1% i 4%). Różnica w zakresie wpływu obu grup leków na śmiertelność całkowitą na korzyść inhibitorów ACE była istotna statystycznie.

**KJF:** Osobną kwestią pozostaje wybór inhibitora ACE. Zarówno w zaleceniach kardiologicznych, jak i hipertensjologicznych największe uznanie, ze względu na dowody z dużych badań klinicznych, zyskały dwa z nich — perindopril i ramipril. Porównanie i w konsekwencji preferencje między tymi dwoma inhibitorami ACE stają się ciekawe w kontekście wyboru optymalnego leku złożonego. We wspomnianej metaanalizie van Vark i wsp., analizując poszczególne badania, zauważyli, że istotna statystycznie redukcja śmiertelności całkowitej dotyczyła jedynie trzech badań (ASCOT, ADVANCE i HYVET) opartych na tym samym inhibitorze ACE — perindoprilu. Co więcej, we wszystkich tych badaniach perindopril był elementem terapii skojarzonej lub leku złożonego. Na „usprawiedliwienie” ramiprilu należy dodać, że w metaanalizie uwzględniano jedynie nowoczesne badania hipotensyjne, których wyniki opublikowano po 2000 roku, a więc w XXI wieku. W tym stuleciu

badań nad ramipilem praktycznie nie ma; pozostał on „w tyle” w konkurencji EBM za perindopilem.

**AT:** Dodajmy też, że istotną cechą leku złożonego jest możliwość zastosowania raz na dobę z całodobową kontrolą ciśnienia. W przypadku połączeń z perindopilem (amlodipina, indapamid SR) mamy zawsze do czynienia z dwoma składnikami o długim okresie działania. Natomiast ramipril, którego okres działania hipotensyjnego jest krótszy (zasadniczo stosuje go 2 razy na dobę), dotychczas łączono w preparacie złożonym z lekami o krótszym okresie działania (felodipina, hydrochlorotiazyd), co nie miało większego sensu. Obecnie dysponujemy również połączeniem ramiprilu z amlodipiną. W tym przypadku składowe mają różny czas działania, dlatego w mojej opinii takie skojarzenie można stosować u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym typu *non-dipper* przy dawkowaniu wieczornym, natomiast jest kłopotliwe przy typowym dawkowaniu porannym. Ale zmierzmy się jeszcze, Krzysztofie, z pytaniem, o którym wspomniałeś na początku. Co ważniejsze: Boże Narodzenie czy Wielkanoc? Czy preferować połączenia leku blokującego układ RAA z antagonistą wapnia czy z diuretykiem?

**KJF:** Odpowiem, jak hipertensjolog: idealny lek złożony I rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego powinien spełniać następujące kryteria:

- poszczególne grupy leków wchodzące w jego skład powinny się charakteryzować różnymi, wzajemnie uzupełniającymi się mechanizmami działania hipotensyjnego;
- sumujące się działanie obu składników preparatu złożonego powinno umożliwić osiągnięcie większego spadku ciśnienia tętniczego niż stosowanie poszczególnych jego składników w monoterapii;
- w wyniku połączenia dwóch grup leków w mniejszych dawkach liczba wywoływanych przez nie działań niepożądanych powinna być mniejsza;
- powinien być podawany raz na dobę;
- optymalny preparat złożony powinien zapewnić skuteczniejszą ochronę przed narządowymi powikłaniami nadciśnienia.

Kryteria te spełniają zarówno niektóre połączenia leku blokującego układ RAA z antagonistą wapnia, jak i z lekiem moczopędnym.

**AT:** Zgadza się, ale nie możemy pozostawić Czytelnika z taką ambiwalentną konkluzją. W terapii

nadciśnienia tętniczego niepowikłanego, rzeczywistości, zasadniczo trudno obiektywnie wskazać lepsze połączenie, choć wyniki badania ACCOMPLISH skłaniają do preferowania połączenia z antagonistą wapnia. Zasadniczo im młodszy pacjent, tym chętniej stosują połączenie leku blokującego układ RAA z antagonistą wapnia, u starszych chorych rozważam połączenie z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. Dla chorych po 80. roku życia, w oparciu o badanie HYVET, o ile są wskazania do terapii skojarzonej, wybieram połączenie perindoprilu z indapamidem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powikłanym kieruję się raczej zaleceniami PTNT w zakresie indywidualizacji złożonej terapii hipotensyjnej. Badania kliniczne z wykorzystaniem, przytaczanego tu często, połączenia perindoprilu z indapamidem stanowią najistotniejszy argument za stosowaniem połączenia leku blokującego układ RAA z diuretykiem u pacjentów z przebyłym udarem mózgu (PROGRESS) czy towarzyszącą cukrzycą (ADVANCE). Z kolei połączenie leku blokującego układ RAA z antagonistą wapnia częściej stosuję u pacjentów z zespołem metabolicznym i w przypadku towarzyszących przewlekłych chorób płuc.

**KJF:** Chyba jeszcze prościej odpowiemy na pytanie o preferowany lek moczopędny w preparacie złożonym. W zaleceniach PTNT 2011 zdecydowano się wskazać na diuretyki tiazydopodobne jako preferowaną podgrupę leków moczopędnych w przypadku rozpoczynania terapii hipotensyjnej. Mieliśmy wiele racjonalnych przesłanek do takiej decyzji. W badaniach dowiedziono, że w dawkach równoważnych diuretyki tiazydopodobne, indapamid i chlortalidon, wykazują większy i bardziej długotrwały efekt hipotensyjny niż hydrochlorotiazyd, przy mniejszej skłonności do wywoływania hipokaliemii. Ponadto najczęściej stosowanych w monoterapii dawek hydrochlorotiazynu 12,5–25 mg nie podawano jako leku I rzutu w badaniach oceniających skuteczność redukcji ryzyka powikłań nadciśnienia tętniczego. Natomiast takie dane istnieją dla diuretyków tiazydopodobnych — indapamidu (PATS, PROGRESS, ADVANCE, HYVET) i chlortalidonu (ALLHAT). Poza tym w niektórych próbach klinicznych klasyczne tiazydy „przegrywały” z konkurencją, na przykład w badaniu ANBP2 — hydrochlorotiazyd z enalaprilem, a w badaniu ACCOMPLISH — hydrochlorotia-

zyd z amlodipiną. Tym samym, przy odpowiednich wskazaniach, rozsądne wydaje się rozpoczynanie terapii diuretykiem tiazydopodobnym w małej dawce — chlortalidonem (12,5–25 mg) lub indapamidem (1,5 mg dla postaci SR; 2,5 mg dla standardowej formy leku). Ponieważ w Polsce chlortalidon nie był nigdy szeroko stosowany ani promowany, to jedynym lekiem tiazydopodobnym, z którym mamy duże doświadczenia, pozostaje indapamid.

**AT:** Uzupełnijmy jeszcze, że w głośnej metaanalizie Messerli i wsp. porównali skuteczność hipotensyjną najczęściej stosowanych dawek hydrochlorotiazynu (12,5–25 mg) ze standardową monoterapią lekami z innych grup hipotensyjnych. Pod uwagę wzięto ocenę ciśnienia tętniczego w 24-godzinny pomiarze ABPM. Wyniki wskazują na mniejszą skuteczność hydrochlorotiazynu w małych, stosowanych obecnie dawkach, w porównaniu z innymi badanymi grupami preparatów, a słabszy efekt hipotensyjny hydrochlorotiazynu wynika prawdopodobnie z krótszego czasu działania hipotensyjnego. Trudniejszą kwestią jest, czy tę ewidentną przewagę diuretyków tiazydopodobnych można przenieść na leki złożone stanowiące połączenie diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego z inhibitorem ACE (połączenia diuretyku tiazydopodobnego z sartanem, jak dotąd, nie ma). Warto jednak zwrócić uwagę, że przytaczane tu wielokrotnie, zakończone sukcesem badania kliniczne nad terapią skojarzoną i lekami złożonymi (STRATHE, ADVANCE, HYVET, PROGRESS) dotyczyły połączenia z indapamidem, diuretykiem tiazydopodobnym. Ponadto należy pamiętać, że bezpośrednie porównanie połączenia inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd) lub antagonistą wapnia (amlodipina) w badaniu ACCOMPLISH wykazało wyraźną przewagę połączenia z amlodipiną. Otwarte pozostaje pytanie, czy wyniki byłyby podobne, gdyby zastosowanym w skojarzeniu diuretykiem był diuretyk tiazydopodobny.

**KJF:** A jak, Andrzeju, dawkujeś leki złożone w terapii hipotensyjnej?

**AT:** Oczywiście, najczęściej rozpoczynam od mniejszej dawki obu leków w preparacie złożonym. Obecnie przemysł farmaceutyczny na ogół zapewnia cztery postacie danego leku złożonego, co stwarza możliwość zwiększenia dawki każdego

ze składników osobno. W przypadku konieczności intensyfikacji terapii zwykle decyduję się na wybór postaci leku złożonego z podwojoną dawką leku blokującego układ RAA. Niezależnie od spodziewanego większego efektu hipotensyjnego stwarza to szansę na większą regresję lub protekcję zmian narządowych. Zależne od dawki działanie kardio- lub nefroprotekcyjne wykazano właśnie dla leków blokujących układ RAA. Odwrotne postępowanie, czyli zwiększenie najpierw dawki antagonisty wapnia lub diuretyku tiazydowego, choć może przynieść odpowiedź hipotensyjną, to wiąże się z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych (zaburzenia elektrolitowe, obrzęki kostek) zależnych od dawki. U chorych z powikłaniami sercowymi jest jeszcze dodatkowy argument za zwiększeniem w pierwszej kolejności dawki inhibitora ACE — duże dawki leków z tej grupy stosowano w najważniejszych badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą niedokrwienią serca. Czy postępujesz podobnie?

**KJF:** Tak, ale pewnie z uwagi na specyfikę chorych, których leczę, najczęściej stosuję największe dawki

dostępne w preparacie złożonym. Także u chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych dotąd nieskutecznie, zmiana terapii i zastosowanie jednej tabletki z największą dawką dostępnych składowych przynosi w mojej praktyce doskonale efekty. Chyba wszyscy jesteśmy zgodni co do tego, że dalsze zwiększanie popularności nowoczesnych, złożonych leków hipotensyjnych to dalsza poprawa skuteczności kontroli nadciśnienia tętniczego. W Polsce wymaga to jednak uporządkowania przez Ministerstwo Zdrowia kwestii formalnych wskazań do zastosowania w I rzucie w terapii hipotensyjnej leków złożonych, ponieważ żaden z nich nie ma w „Charakterystyce produktu leczniczego” takiego wskazania. Stanowi to istotny dysonans między ugruntowaną wiedzą medyczną w zakresie hipertensjologii i tworzonych na tej podstawie zaleceń lekarskich towarzystw naukowych a dokumentami decydującymi o refundacji leków. Jednocześnie, mimo to, dane, którymi dysponujemy, wskazują na rosnącą popularność preparatów złożonych w terapii hipotensyjnej w Polsce.

**AT:** I oby tak dalej...